

Egy légút egy betegség

Dr. Szabó Hajnalka

SZTE ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi
Központ, Széged

Az elmúlt években egyre jobban felismerik, hogy az asztma és az allergiás rinitisz között epidemiológiai, patológiai és klinikai kapcsolat áll fenn. Ezek a betegségek gyakran egyidejűleg állnak fenn, és az additív tünetekkel további terheket és jelentősebb társadalmi-gazdasági költségeket okoznak a két kórképpel egyidejűleg rendelkező betegeknél.(1)Mindkét kórállapot hátterében hasonló patológia áll: a nyálkahártya gyulladása, melyet ugyanazok az allergizáló-gyulladáskeltő mediátorok és sejtek okoznak. (1,2)

Ez az összefoglaló a két betegség közötti epidemiológiai és patológiai kapcsolatot tárgyalja, és olyan klinikai vizsgálatok adatait ismerteti, melyek célja a két kórállapot egyidejű kezelése.

Patomechanizmus

Az allergiás rinitisz és az asztma korai és késői válaszreakciója során ugyanaz az immunológiai folyamat megy végbe. Mindkét reakció alapja egy eseménysorozat által kiváltott azonnali hiperszenzitivitás. Ez az eseménysorozat a szenzitizációval és az allergénspecifikus IgE termelődésével kezdődik, amikor egy allergén a hízósejtek (mastocyták) felületén kölcsönhatásba lép a membránhoz kötött IgE-vel.

Ez a kölcsönhatás a hízósejtek degranulációját – vagyis az előre gyártott (preformált) mediátorok (hisztamin és triptáz), a ciszteinil-leukotriének, a prosztaglandinok és a thrombocyta-aktiváló factor (PAF) felszabadulását – váltja ki, melyek a korai fázisú válaszreakció közvetlen kiváltói. A késői fázisú választ elsődlegesen a hízósejtek vagy a T-sejtek aktivációja indukálja, mely citokinek felszabadulásához vezet. A citokinek a krónikus gyulladással összefüggésben álló legkülönbözőbb

eseményeket befolyásolják, köztük az eozinofilsejtek felszaporodását és a ciszteinil-leukotriének, valamint más, újonnan képződő gyulladások keltő mediátorok következményes felszabadulását. (2,11,12)

Jóllehet a felső és az alsó légutakban a preformált és a frissen szintetizált gyulladások keltő mediátorok hasonlóak, a különféle célszervekre gyakorolt hatásaik különbözőek lehetnek. (9)

Epidemiológia

Az epidemiológiai vizsgálatok alátámasztják azoknak a patofiziológiai és klinikai vizsgálatoknak eredményét, melyek összefüggést találtak az asztma és az allergiás rinitisz között, és kimutatták, hogy az asztmás betegek 60–80%-a egyidejűleg allergiás rinitiszben is szenved. (3-5)

Ezért azoknál a betegeknél, akiknél asztmát diagnosztizáltak, mindig felmerül az allergiás rinitisz gyanúja, melyet szükség esetén kezelni kell. (3)

Az allergiás rinitisz az asztma egyik fontos rizikótényezője. Az elsőéves főiskolai hallgatók körében kezdett hosszú távú, követéses vizsgálatban, azoknál a hallgatóknál, akik allergiás rinitiszben szenvedtek, mintegy háromszor nagyobb eséllyel alakult ki asztma az elkövetkező 23 évben, mint azoknál, akiknek nem volt allergiás rinitiszüik. Az asztma kialakulásának relatív kockázatában megfigyelt fenti különbség szignifikáns ($p < 0,002$) volt a két csoport között. (6)

Mi több, az allergiás rinitisz az asztma korai manifesztációja lehet. Egy Finnországban végzett nagyméretű, reprezentatív lakossági vizsgálatban kimutatták, hogy a szénanáthát mindig az asztmát megelőzően vagy azzal egyidejűleg diagnosztizálták, de ritkán utána. (7)

Ezekből az összefüggésekből kiderül, hogy az allergiás rinitisz és az asztma mögött ugyanaz az atópiás hajlam húzódik meg, mely legalábbis részben, magyarázatot ad a két betegség gyakran egyidejű fennállására. (4)

Az IMPACT vizsgálat arra világított rá, hogy az egyéves vizsgálati periódus alatt az asztmában és allergiás rinitiszben egyidejűleg szenvedő betegek több mint kétszer olyan gyakran (3,6%) vettek igénybe sürgősségi ellátást, mint a kizárólag asztmában szenvedők (1,7%). A fenti különbség szignifikáns ($p = 0,029$).

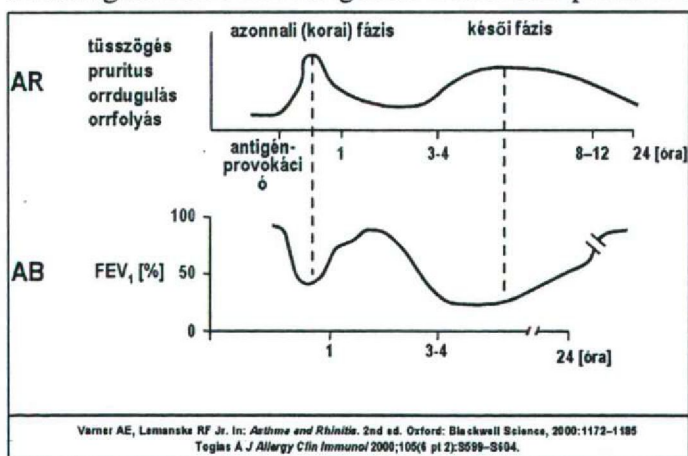
Egy retrospektív, követéses vizsgálatban azt elemezték, hogy a felnőtt asztmás betegek milyen hatással vannak az egészségügyi erőforrások igénybevételére. Olyan 27.303 serdülő vagy felnőtt beteg (16–55 éves) adatát elemezték, akik asztmában szenvedtek, és asztmájuk miatt már

legalább egyszer felkeresték háziorvosukat az Egyesült Királyságban. Az egészségügyi erőforrások igénybevételére vonatkozó adatokat egy több mint 500 háziorvosra kiterjedő adatbázisból nyerték. (8) A 12 hónapos utánkövetés során a dokumentált allergiás rinitiszben szenvedő betegek szignifikánsan nagyobb eséllyel kerültek kórházi felvételre, mint a kizárólag asztmában szenvedők ($p=0,0058$). Konkrétan, az asztmában és allergiás rinitiszben szenvedő betegek 0,76%-át hospitalizálták asztma miatt, szemben a kizárólag asztmában szenvedőknél tapasztalt 0,45%-kal. A vizsgálatból kiderült, hogy az allergiás rinitiszben is szenvedők 50%-kal nagyobb eséllyel kerülnek asztma miatt kórházi felvételre. (8)

Egy másik vizsgálatban 27 303 asztmás beteget, 12 hónapig követtek retrospektíve. Ez a vizsgálat arra mutatott rá, hogy az allergiás rinitiszben is szenvedő betegek szignifikánsan több rövid hatású béta2-agonista (SABA) receptet váltottak ki, mint a kizárólag asztmában szenvedők ($p<0,0001$). Az asztmában és allergiás rinitiszben is szenvedők az évek során átlag 3,15 SABA-gyógyszert váltottak ki, ez az érték a kizárólag asztmásoknál 2,71 volt. (8)

Ezzel összefüggésben, a többváltozós elemzés azt mutatta, hogy az allergiás rinitisz és az asztma egyidejű diagnózisa szignifikánsan előrejelzi, hogy az asztma elleni gyógyszerekre évente nagyobb összeget kell fordítani ($p=0,0001$). (8)

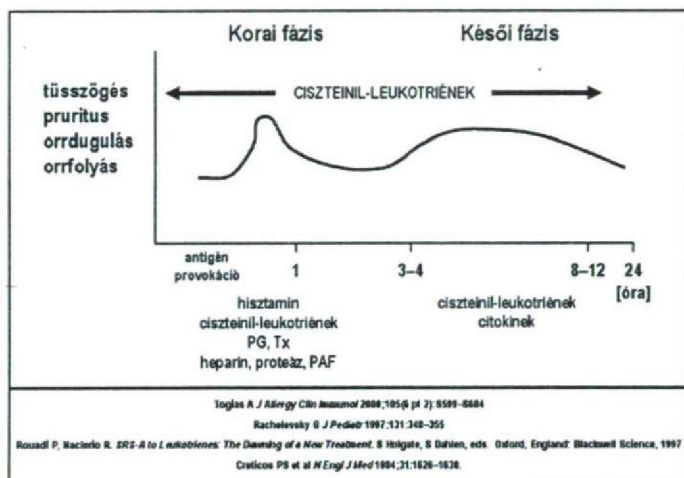
Allergiás rinitiszben és asztmában hasonló a korai és a késői válaszreakciók időbeli lefolyása. Az allergiás rinitiszben szenvedő betegek tünetei az allergén provokáció után kb. 1 órával a legsúlyosabbak, míg az asztmás betegek légzésfunkciói ugyanekkor rohamosan romlanak (az erőltetett kiégzési másodpercvolumen [FEV₁]-ben mérve). Néhány órával később az allergiás rinitiszben szenvedőknél tartós szimptomatikus időszak alakul ki,



1. ábra. Allergiás rinitiszben és asztmában hasonló a korai és a késői válaszreakciók időbeli lefolyása

az asztmás betegeknél pedig a légzésfunkciók tartósan romlanak. Mindkét reakciótípus rendszerint 12–24 órán belül elmúlik. (13,14)

A korai fázisú reakció alatt az allergiás rinitisz betegek tünetei általában a tüsszögés, a rhinorrhea és a conjunctivitis, az asztmás betegek pedig – légzésfunkcióik objektíven kimutatható változásai mellett – ziháló légzést, köhögést és légszomjat tapasztalnak. A késői fázisú reakció során az allergiás rinitisz betegeknél tartós orrdugulás, az asztmás betegeknél pedig a légzésfunkciók romlása tapasztalható a korai fázisú reakció során megfigyelhetőhöz hasonló mértékben. (13)



A primer allergén-expozíció allergénspecifikus IgE antitestek képződéséhez vezet, melyek a hízósejteken és a bazofil leukocitákon található nagy affinitású receptorokhoz kapcsolódnak. Ha ezután a hízósejtek felszínén lévő IgE molekulákhoz al-

lergén kötődik, a hízósejtek degranulálódnak és allergiás gyulladás alakul ki. (10) Az allergiás válaszreakciónak erre a korai szakaszára gyulladáskeltő mediátorok, – pl. hisztamin, leukotriének (köztük a ciszteinil-leukotriének), prosztaglandinok, thromboxánok, továbbá heparin, proteázok és thrombocita-aktiváló faktor – felszabadulása jellemző. Ezek közül a mediátorok közül a ciszteinil-leukotriének és a hisztamin különös jelentőséggel bír. Az allergénexpozíció után 1 órán belül az orrváladékban emelkedik a ciszteinil-leukotriének és a hisztamin koncentrációja, mely egybe esik a tünetek megjelenésével. (14) Míg a hisztamin szerepe jól ismert, a ciszteinil-leukotriénkről kevésbé tudjuk, hogy ők szintén kiváltják az allergiás rinitisz jellemző tüneteit: az orrdugulást, a tüsszögést és az orrfolyást.

A korai allergiás válaszreakció után több órával egy késői fázisú reakció is kialakulhat. Erre a fázisra jellemző a gyulladáskeltő sejtek beáramlása és a mediátorok (pl. leukotriének és citokinek) felszaba-

dulása, melyek elősegítik és elnyújtják a gyulladásos reakciót. A késői fázisú reakció folyamán ciszteinil-leukotriének felszabadulása egybeesik a nazális tünetek visszatérésével.

A ciszteinil-leukotriének tehát szerepet játszanak a korai és a késői fázisú válaszreakciókban egyaránt.

Az allergiás rinitiszt és az asztmát klinikailag bizonyítottan az alsó légutakban lezajló gyulladásos reakció, valamint a bronchialis allergén-provokációt követő ornyálkahártya-gyulladás köti össze az allergiás rinitiszben szenvedő asztmás betegeknel. Egy nemrégiben végzett vizsgálatban nyolc nem asztmás, allergiás rinitiszes betegtől (21–31 éves kor) és nem allergiás kontrollegyenektől (18–29 éves kor) allergén-broncho-provokáció előtt közvetlenül és 24 órával azután nazális és bronchialis biopsziát, ill. vérmintát vettek. A nazális biopsziát kiinduláskor, ill. a provokációt követő 1 és 24 óra elteltével vették. A biopszia- és vérmintákban megszámozták az eozinofil sejteket, melyek az allergiás nyálkahártya-gyulladás markerei.

A nazális szövet (lamina propria) eozinofilszáma kiinduláskor nem volt szignifikánsan eltérő az allergiás és a kontrollcsoportban. A bronchialis provokáció után 24 órával azonban a nazális szövetek eosinofilszáma a kiinduláshoz képest szignifikánsan ($p=0,04$) nőtt az allergiás betegek körében. A bronchialis szubepitéliumban az allergénnel provokált egyéneknel az eozinofilszám a kiinduláshoz képest szintén szignifikánsan ($p=0,002$) nőtt a provokációt követő 24 óra elteltével. Ebben a vizsgálatban a bronchiális allergénprovokáció széles körű, a betegek nazális és bronchialis szövetére is kiterjedő allergiás választ váltott ki.

Az ARIA és az IPAG irányelvei

Az asztma és az allergiás rinitisz közötti kapcsolat fényében az ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Az allergiás rinitisz és hatása az asztmára) Workshop Szakértői Bizottsága a WHO-val (Egészségügyi Világszervezet) együttműködve nemrégiben olyan irányelveket dolgozott ki, melyben az allergiás rinitisz és az asztma diagnosztizálására és kezelésére integrált stratégiát ajánl. Különös hangsúlyt fektettek arra, hogy az allergiás rinitiszes betegeket asztma irányába, az asztmás betegeket pedig allergiás rinitisz irányába ki kell vizsgálni. Ha a két betegség egyidejűleg fennáll, kombinált kezelési stratégiát kell alkalmazni. (3)

Mivel a rinitisz optimális ellátása javíthatja az egyidejűleg fennálló asztmát, mérlegelni kell a terápia hatásosságát mindkét kórképpel szemben. A kortikoszteroidok és az anti-leukotriének például mindkét kórkép ellen hatásosak, az alfa-agonisták csak az allergiás rinitisz, a beta-agonisták pedig csak az asztma kezelésében hatásosak, míg az antihisztaminok asztmában kevésbé hatásosak, mint allergiás rinitiszben. A beadás útja is figyelmet érdemel: a szájon át adott gyógyszerek a nazális és bronchiális tüneteket egyaránt befolyásolhatják. Óvatosan kell eljárni az intranazális és az inhalációs kortikoszteroidok egyidejű alkalmazásakor a mellékhatások esetleges összeadódása miatt. Az ARIA irányelvek leszögezik, hogy a nazális gyulladás megelőzése vagy korai kezelése hozzájárulhat az asztma megfelelő kontrolljához, de ez a lehetőség még további vizsgálatokat igényel. (3)

Az International Primary Care Airways Group (IPAG – Légúti betegségek alapellátásának nemzetközi csoportja) amerikai irányelvei ezzel összhangban javasolják az asztmás betegek adekvát kivizsgálását allergiás rinitisz irányában, mivel a rinitisz megfelelő ellátása javíthatja az egyidejűleg fennálló asztmát.

Therapia

A ciszteinil-leukotriének és a szteroid szenzitív mediátorok képezik az asztmás gyulladás két fontos mechanizmusát. Az inhalációs szteroidokkal és a hosszú hatású beta2-agonistákkal történő kezelések ellenére gyakran fennállnak az asztmatikus tünetek. (15-17) A szteroidok nem gátolják a leukotriének képződését az asztmás betegek légútjaiban. (15,18)

A kettős mechanizmus kezelése inhalatív szteroidokkal és ciszteinil-leukotrién antagonistákkal, jobb gyulladás- és hatékonyabb asztma-kontrollt eredményezhet, a kizárólag szteroid-szenzitív mechanizmusok kezeléséhez képest.

Referenciák

1. Phillip G et al *Curr Med Res Opin* 2004;20:1549–1558
2. Bousquet J et al *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(suppl 5):S147–S334
3. Price D. et al. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:282-287
4. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 1998;
5. Bousquet J et al *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(suppl 5):S148–S149

6. Kay AB *N Engl J Med* 2001;344:30-37
7. Varner AE, Lemanske RF Jr. In: *Asthma and Rhinitis*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science, 2000:1172-1185
8. Rouadi P, Naclerio R. *SRS-A to Leukotrienes: The Dawning of a New Treatment*. S Holgate, S Dahlen, eds. Oxford, England: Blackwell Science, 1997
9. Sibbald B, Rink E *Thorax* 1991;46:895-901
10. Brydon MJ *Asthma J* 1996:29-32
11. Vignola AM et al *Allergy* 1998;53:833-839
12. Claesson H-E, Dahlén S-E *J Intern Med* 1999;245:205-227
13. Price DB et al *Thorax* 2003;58:211-216.
14. Workshop Expert Panel *Management of Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Pocket Guide. A Pocket Guide for Physicians and Nurses*. 2001
15. International Primary Care Airways Group, Los Angeles, California, USA, MCR Vision, 2005.
16. Gaga M et al *Clin Exp Allergy* 2000;20:663-669.
17. Braunstahl G-J et al *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:2051-2057.
18. Okuda M et al *Ann Allergy* 1988;60:537-540
19. Pavord ID et al *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1905-1909



X 104119